

Научные обзоры



© ФЕДОРОВА Н. В., КАШТАЛАП В. В., БАРБАРАШ О. Л.

УДК 616.127-005.8-07

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАЛЕКТИНА-3 КАК МАРКЕРА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Н. В. Федорова¹, В. В. Кашталап^{1,2}, О. Л. Барбараш^{1,2}

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, директор — д. м. н., проф. О. Л. Барбараш; ² ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. В. М. Ивойлов; кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, зав. — д. м. н., проф. О. Л. Барбараш.

Резюме. Ишемическая болезнь сердца занимает одно из ведущих мест среди важных проблем современной кардиологии. Применяемые в настоящее время подходы к оценке риска развития осложнений и определения адекватных профилактических и лечебных мероприятий не всегда совершенны и специфичны. В настоящее время в клинике используется большое количество биохимических маркеров прогноза инфаркта миокарда (тропонины, креатинфосфокиназа, С-реактивный белок (СРБ), Nt-proBNP и др.), предложено множество прогностических моделей, однако по мере появления новых маркеров прогностическая модель, предусматривающая использование нескольких показателей для оценки риска создает потенциал для дальнейшего улучшения диагностики и клинических исходов больных инфарктом миокарда. Новым перспективным и широко изучаемым маркером является галектин-3. В настоящем обзоре обсуждается диагностическая и прогностическая ценность данного биомаркера у пациентов как с острой, так и с хронической сердечной недостаточностью, а также подходы к различным терапевтическим эффектам на уровень галектина-3.

Ключевые слова: галектин-3, инфаркт миокарда, прогноз.

PERSPECTIVE OF GALECTIN-3 USE AS A MARKER OF POOR PROGNOSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS WITH ELEVATION SEGMENT ST

N. V. Fedorova¹, V. V. Kashtalap^{1,2}, O. L. Barbarash^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ²Kemerovo state medical academy.

Abstract. Ischemic heart disease has one of the leading places among the important problems of contemporary cardiology. The currently used approaches to assessment of complications risk and to determine of appropriate preventive and curative measures are not always perfect and specific. At present, the hospital uses a large number of biochemical markers of myocardial infarction prognosis (troponins, creatine phosphokinase, C-reactive protein (CRP), Nt-proBNP, and others.), were suggested a lot of prognostic models, however, as have appeared the new markers of prognostic model, providing for the use of multiple indicators to assess the risk, creates the potential for further improvement of diagnosis and clinical outcome of patients with myocardial infarction. New perspective and widely studied marker is galectin-3. This review discusses the diagnostic and prognostic value of this biomarker in patients with both acute and chronic heart failure, as well as approaches to the various therapeutic effects on the level of galectin-3.

Key words: galectin-3, myocardial infarction, prognosis.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему является ведущей причиной смертности и инвалидизации населения развитых стран [56]. Свыше 7 миллионов людей ежегодно умирают от ИБС, что составляет 12,8% от всех смертей [56]. Каждый шестой мужчина и каждая седьмая женщина в Европе умирают

от инфаркта миокарда (ИМ) [57]. Смертность от ИМ определяется многими факторами, в том числе возрастом пациента, наличием и выраженностью острой сердечной недостаточности (ОСН), коморбидной патологией, адекватностью ведения на до- и госпитальном этапах лечения [44].

Кроме того, как в раннем (24-48 часов), так и в позднем (в течение года) постинфарктных периодах пациенты имеют высокий риск развития повторных ИМ, нарушений сердечного ритма, развития сердечной недостаточности, внезапной смерти [8]. Прогнозирование течения ИМ актуально для современной кардиологии и является сложной клинической задачей из-за многочисленности и неоднозначности влияющих на него факторов [13]. Первоначальная оценка прогноза у больных ИМ учитывала только клинические данные и позволяла оценить только ближайший прогноз [13]. К таким подходам следует отнести оценку степени снижения сократительной функции миокарда [13], характера и выраженности поражения коронарного бассейна [8], электрической нестабильности миокарда [12, 18], вариабельности ритма сердца [12, 18]. Также наиболее значимым фактором для определения прогноза у больных ИМ является ремоделирование сердца, приводящее к сердечной недостаточности [10].

Таким образом, оценка всех вышеперечисленных и многих других факторов риска развития осложнений при ИБС, в том числе и при ИМ, позволяет прогнозировать течение данного заболевания, а своевременная профилактика и лечение позволят улучшить прогноз у таких пациентов.

Несмотря на очевидность неблагоприятного значения перечисленных факторов, их использование не всегда эффективно [2], что актуализирует поиск новых показателей неблагоприятного прогноза и разработку удобных моделей риск-стратификации, позволяющей врачу правильно определить тактику ведения пациента [13].

В настоящее время в клинике активно используются биохимические маркеры прогноза ИМ. Широкое внедрение биомаркеров некроза – тропонинов, креатинфосфокиназы (КФК) и ее фракции МВ (КФК-МВ) позволяет не только оценить наличие ИМ [39]. У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) они позволяют оценивать степень риска развития осложнений и выделять группы, как с высоким, так и с низким риском. Это необходимо для обоснования применения наиболее агрессивной стратегии лечения, включая реваскуляризирующие способы, у пациентов, находящихся в группе высокого риска [2].

Несмотря на наличие многочисленных исследований по другим биомаркерам, многие авторы продолжают придерживаться мнения, что только тропонин остается важным предиктором развития осложнений, таких как смерть и повторный ИМ [34]. Однако учитывая все возрастающий интерес к оценке различных звеньев реализации как самого ИМ, так и его осложнений, не лишена смысла идея оценки маркеров как системного, так и локального воспаления. С позиции этого наиболее изученным и обладающим высокой предсказательной

способностью оказался С-реактивный белок (СРБ) [16] как предиктор неблагоприятного кардио-васкулярного риска на всех этапах и стадиях атеросклероза [58].

Доказано, что увеличение концентрации СРБ прямо пропорционально тяжести коронарного атеросклероза и ассоциируется с наличием мягких нестабильных бляшек в коронарных артериях, склонных к разрыву [46]. В исследовании GUSTO IV (ACS) уровень СРБ более 9,62 мг/л, оцененный при поступлении, достоверно коррелировал с повышенным риском смерти ко вторым суткам заболевания, через 7 и 30 дней [34].

L.M. Biasucci et al. [19] в своем исследовании на 53 больных оценивали роль СРБ в долгосрочном прогнозе у пациентов с перенесенным ОКС. Данные этого исследования показали, что пациенты с нестабильной стенокардией и концентрацией СРБ более 3 мг/л на момент выписки из стационара имеют выше риск возникновения новых ишемических событий в течение года.

Однако, существует ряд трудностей, связанных с использованием СРБ в диагностике и прогнозировании, поскольку СРБ – достаточно чувствительный, но не специфичный показатель, СРБ экспрессируется в ответ на большинство форм тканевого повреждения, инфекции и воспаления [3]. Кроме того, возможность использования СРБ в качестве маркера риска развития новых ишемических событий подтверждено не всеми исследованиями [34].

В дополнение к биомаркерам некроза миокарда, прогностической ценностью при ОКС обладают также и маркеры нейро-гормональной активации – такие как мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой мозговой натрийуретический пропептид (Nt-proBNP) [14], используемые в клинической практике для оценки миокардиальной дисфункции. В литературе активно обсуждается возможность использования натрийуретических пептидов (НУП) (BNP и NT-proBNP) для прогнозирования течения ОКС [14, 50]. Результаты таких исследований, как OPUS-TIMI 16, GUSTO-IV [35], на пациентах с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST показали, что концентрация BNP более 80 пг/мл, оцененная на момент поступления, является независимым фактором неблагоприятного прогноза [14]. Отмечено, что у пациентов с острым ИМ более высокие концентрации BNP и NT-proBNP, определенные на 3-5-е сутки заболевания, прогнозируют более высокий риск смерти или сердечной недостаточности через 6 недель после ИМ, независимо от других прогностических показателей, включая фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [24].

Однако вопрос относительно выбора оптимальных сроков оценки NT-proBNP при ОКС для долгосрочного прогнозирования продолжает активно дискутироваться. Имеющиеся на сегодняшний день исследования по оценке прогностического значения Nt-proBNP не позволяют

прийти к окончательному выводу. Из временных точек оценки уровня данного биомаркера предлагаются — момент госпитализации с ОКС, через 6 часов, 24 часа от момента развития ОКС или через несколько дней после определяющего диагноз события [14,31], поскольку концентрации НУП меняются в течение времени, и возможно, что и их связь с клиническим риском может варьировать в зависимости от времени определения [24]. Однако все больше авторов склоняются к мнению о том, что наиболее информативно серийное (многократное) измерение уровня НУП [31].

Накапливается все больше данных в пользу использования большего числа биомаркеров, имеющих разную патофизиологическую основу, что дополняет показатели некроза при оценке риска у пациентов с ОКС. Некоторыми авторами высказывается предположение, что наибольшая прогностическая ценность достигается при так называемом «мультимаркерном подходе» к оценке риска [43].

В последние годы большое внимание исследователей сосредоточено на оценке постинфарктного ремоделирования миокарда как общепризнанного фактора, детерминирующего развитие и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [10]. Активно обсуждаются и биохимические корреляты этого процесса, к которым относят маркеры некроза (тропонины), активации воспалительного процесса (СРБ, цитокины, матриксные металлопротеиназы) и маркеры миокардиальной дисфункции (предсердный и мозговой натрийуретические пептиды) [43]. Одним из маркеров, отражающих не только воспаление, но и фиброзирование миокарда, является ST2. [43]

В последние годы проведены многочисленные исследования и было предложено множество различных прогностических моделей, включающих определение и биомаркеров, и инструментальных параметров. По мере появления новых маркеров и терапевтических подходов прогностическая модель, предусматривающая использование нескольких показателей для оценки риска и принятия клинических решений, создает потенциал для дальнейшего улучшения диагностики и клинических исходов больных с ОКС.

На настоящий момент одним из новых, широко изучаемых биомаркеров является галектин-3, способный отражать такие патофизиологические процессы, как фиброз и ремоделирование миокарда. В настоящее время галектин-3 в лабораторной диагностике используется в двух направлениях: как маркер опухолевой трансформации и как биомаркер ХСН [4]. Его роль как биомаркера при ОКС не изучена.

Лектины — это белки, которые обратимо специфически связываются с углеводной частью гликоконъюгатов (моно- и олигосахаридов мембран клеток и структур экстрацеллюлярного матрикса) без нарушения

их структуры [6]. Лектины признаны наиболее информативными молекулярными зондами, позволяющими идентифицировать гликоконъюгаты в клетках и тканях, исследовать изменения их уровня в физиологических и патологических условиях [6].

Галектин-3 — белок с молекулярной массой 26,2-30,3 кДа, состоит из N-концевого домена, богатого пролином и глицином, и C-концевого углеводраспознающего домена. Галектин-3 принадлежит к семейству β -галактозидсвязывающих протеинов. Галектин-3 кодируется в локусе 14q21-q22 и имеет уникальную структуру. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена галектин связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как тенаascin, фибронектин и ламинин. Он экспрессируется во многих клетках, включая нейтрофилы, макрофаги, фибробласты, остеокласты [6] и тканях различного происхождения, локализуется в ядре и/или в цитоплазме, в эндоплазматическом ретикулуме [4], на поверхности клеток в составе гликокаликса [4]. Галектин-3 взаимодействует с многочисленными лигандами: углеводами — N-acetyllactosamine (LacNac) и негликозилированными молекулами, такими как поверхностные рецепторы клеток (макрофаг CD11b/CD18) и внеклеточные рецепторы (коллаген IV) [6]. Галектину-3 приписывается важная роль в различных физиологических и патологических процессах, включая межклеточное и клеточно-матриксное взаимодействие, рост клетки, неопластическую трансформацию, метастазирование, регуляцию клеточного цикла, восстановление клеток после повреждения, апоптоз, а также воспаление и фиброз [59]. Он ответственен за активацию нейтрофилов и Т-клеток, регуляцию клеток адгезии и ангиогенез. В зависимости от типа клеток и баланса между экстрацеллюлярным и интрацеллюлярным содержанием галектин-3 способен как ингибировать, так и индуцировать рост и дифференциацию клеток [49].

В последние годы галектину-3 уделяют особое внимание в связи с его непосредственным влиянием на процессы воспаления и фиброза [1]. Воспаление при такой патологии, как ОКС, — предпосылка для выздоровления ткани и образования рубца. Однако, когда воспаление становится длительным, оно может привести к формированию обширного рубца, что в конечном итоге приводит к недостаточности органа. Фиброз и образование рубца — часть неадекватного сердечного ответа на травму. Фибробласты и миофибробласты так же, как макрофаги, идентифицированы как ключевые клетки в развитии и прогрессировании рубцевания ткани [10]. Галектин-3 усиливает провоспалительные сигналы, обладая хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам и моноцитам, индуцирует адгезию нейтрофилов и выделение провоспалительных факторов лейкоцитов, участвует в фагоцитозе нейтрофилов макрофагами [49].

Галектин-3 взаимодействует с рецепторами клеточной поверхности макрофагов (CD 11b/CD18), различными лигандами внеклеточного матрикса, включая ламинин, коллаген, фибронектин, синексин и интегрин [6, 49]. Внеклеточный галектин-3 является посредником миграции клеток и межклеточных взаимодействий, в то время как внутриклеточный галектин-3 регулирует клеточный цикл и апоптоз [6, 49].

Экспериментальные наблюдения показывают, что галектин-3 в месте повреждения выделяется в межклеточное вещество, где активирует «спящие» фибробласты. В активированных фибробластах повышается экспрессия генов цитоскелетного белка – α -цепей актина гладкой мускулатуры (α -SMA, внутриклеточного маркера фиброза) – и α -1-цепей внеклеточного коллагена 1-го типа (COL1A1, внеклеточного маркера фиброза). К тому же галектин-3 влияет на процесс деградации компонентов внеклеточного матрикса путем действия на активность тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP) и матричных металлопротеиназ (MMP) [51], что способствует развитию фиброза [22].

Фиброз представляет собой повышение содержания коллагена в ткани. Это вызывает повышение ригидности миокарда, так как коллаген 1-го типа является жестким белком. Ригидный миокард может стать причиной аритмий вследствие гетерогенности миокарда, а также причиной развития диастолической дисфункции, лишая сердце возможности формировать адекватный сердечный выброс [9].

Выделяют два вида фиброза: репаративный и реактивный. Репаративный фиброз проявляется как реакция на потерю ткани миокарда, обусловленную некрозом или апоптозом вследствие ишемии, и является преимущественно интерстициальным. Реактивный фиброз, наоборот, наблюдается при отсутствии потери клеточного материала как реакции на воспалительный процесс и является преимущественно периваскулярным. Реактивный фиброз при далеко зашедшем процессе может вовлекать прилежащие интерстициальные области. При ремоделировании миокарда вследствие ИМ наблюдается сочетание обоих типов фиброза. Фиброз косвенно инициируется перерастяжением и перегрузкой давлением и не участвует в адаптационных процессах. После ИМ фиброз развивается как в инфарктированной, так и в интактной зонах [9, 33].

В своих фундаментальных исследованиях U. C. Sharma et al. [51, 52] изучали роль галектина-3 в патологических процессах миокарда на экспериментальных животных. Авторы показали, что галектин-3 был самым сильным из регулируемых генов, экспрессия которого в декомпенсированном сердце увеличивалась более чем в пять раз по сравнению с компенсированным сердцем. На экспериментальной модели СН у крыс были

установлены обильная инфильтрация макрофагами и избыточное содержание галектина-3 в участках фиброза [51, 52]. Показано также повышение содержания галектина-3 в гипертрофированном миокарде. Эти наблюдения особенно актуальны, так как гипертрофия и ремоделирование сердца являются важными факторами, определяющими клиническое течение, прогрессирование и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Этими же авторами установлена непосредственная связь галектина-3 с процессами фиброобразования, так как интраперикардальное введение галектина-3 у нормальных крыс приводило к снижению ФВ, увеличению массы миокарда и значительному разрастанию коллагена I в кардиомиоцитах по сравнению с инфузией плацебо [51, 52]. Таким образом, было показано, что галектин-3 принимает прямое участие в процессе кардиального фиброобразования и развития СН. Кроме того, повышенный уровень данного биомаркера обнаруживается уже на начальных стадиях СН без гипертрофии миокарда [51, 52]. Учитывая наличие галектина-3 в патологическом субстрате, авторы пришли к выводу, что данный биомаркер следует рассматривать как новую мишень для изучения при СН [51, 52].

Кроме того, было показано, что Галектин-3 способствует развитию цирроза печени [27], идиопатического фиброза легких [47], а также фибротических изменений в почках [32]. В этом же исследовании продемонстрировано, что экспрессия галектина-3 была временно и пространственно связана с фиброзом, будучи минимальной в нормальных тканях, максимальной на пике фиброза, и фактически отсутствовала после регрессирования фиброза [32].

Ряд экспериментальных данных подчеркивает потенциальную роль, которую может играть галектин-3 в развитии ремоделирования миокарда [40, 52], и действие эффектов галектина-3 приводит к прогрессированию фиброза и левожелудочковой систолической дисфункции. Эти выводы вызвали интерес к галектину-3 как к маркеру СН, который может отражать продолжающееся желудочковое ремоделирование [52], и вмешательство на уровне галектина-3 может быть эффективным в отношении обратного развития сердечного ремоделирования [40, 45, 52]. В исследовании, выполненном под руководством Y. H. Liu [40] на 30 мышинных моделях, было продемонстрировано, что инфузия галектина-3 вызвала фиброз миокарда, который был нейтрализован введением антифиброзного агента Ac-SDKP. Он предотвращает негативные воздействия галектина-3 на миокард, что также может быть связано с ингибированием эффектов трансформирующего фактора роста β [40].

Таким образом, данные экспериментальных исследований [22], полученные с помощью применения различных моделей сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ),

свидетельствуют о возможной биомаркерной функции галектина-3, являющегося индуктором фиброза и ремоделирования миокарда.

В 2006 году группой ученых под руководством van Kimmenade R.R. [55] было проведено исследование по изучению диагностической роли нового биомаркера галектина-3 у пациентов с острой СН. В исследование были включены 599 пациентов с одышкой и другими симптомами СН. У всех пациентов определялся уровень галектина-3, Nt-proBNP и апелина в плазме крови. В результате исследования было показано, что уровень галектина-3 не коррелировал с тяжестью СН, согласно классификации NYHA, и характеризовался более низкой диагностической специфичностью и чувствительностью для идентификации СН в сравнении с Nt-proBNP (анализ характеристических ROC-кривых Nt-proBNP и галектин-3: 0,94 и 0,72 $p < 0,0001$ соответственно). Более того не отмечалось значительной разницы между медианами концентраций галектина-3 у пациентов с СН ишемического и неишемического генеза, а также систолического и несистолического происхождения. Схожие результаты получены в работе Снетковой А.А. на пациентах с ХСН и СД [11].

Представляет интерес исследование Ю.В. Дуболазовой [7], включившее 60 пациентов с СН с сохранной ФВ (СН-СФВ) и сниженной ФВ, согласно результатам которого уровень галектин-3 в сыворотке крови у больных с СН-СФВ достоверно превышал таковой у пациентов с СН со сниженной ФВ и имел достоверную корреляцию с ФВ ($p < 0,05$), что, возможно, свидетельствует о более выраженном фиброзе миокарда у пациентов с СН-СФВ, приводящем у них к прогрессированию диастолической дисфункции. Автор постулирует целесообразность однократного определения уровня галектина-3, а совместное определение уровня Nt-proBNP и галектина-3 в сыворотке крови помогает установить тип СН, позволяет уточнить ее тяжесть, оценить эффективность проводимой терапии, прогноз больного и риск развития у него неблагоприятного исхода. К аналогичным выводам пришли авторы [11], изучающие роль галектина-3 у пациентов с ХСН и СД, где галектин-3 у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ превышал таковой в группе пациентов со сниженной ФВ и коррелировал с показателями диастолической дисфункции.

В настоящее время получены убедительные доказательства участия галектина-3 в развитии и прогрессировании СН, также установлено, что повышение данного показателя ассоциировано с тяжелым течением и прогрессированием СН, с процессами воспаления и фибрирования [41].

В упомянутом ранее исследовании R.R. van Kimmenade et al. [55] на 599 пациентах также изучалась роль биохимических маркеров в определении краткосрочного

прогноза (60 дней) у пациентов с острой СН. Достоверно определяют прогноз по данным этого исследования лишь уровни галектина-3 и NT-proBNP. Анализ характеристических ROC-кривых по 60-дневному прогнозу среди пациентов с острой СН показал большую прогностическую значимость галектина-3 по сравнению с апелином и даже по сравнению с уровнем NT-proBNP. Таким образом, галектин-3 позволяет более точно прогнозировать скорую гибель или повторное обострение СН, чем определение уровней NT-proBNP и апелина [55]. Имеются данные, что определение концентрации галектина-3 может быть полезно для оценки прогноза у больных как с острой СН, так и с ХСН, а комбинация уровней галектина-3 с Nt-proBNP – лучший предиктор в отношении ОСН [55].

Эти данные подтвердились и в уже известном исследовании PRIDE [36], в котором показано, что уровни галектина-3 в плазме крови пациентов с ОСН были изначально высокими. В течение 60-дневного периода наблюдения рецидив острой СН отмечался у 29% больных, а 8% умерли. AUC ROC-кривой 60-дневной смертности и рецидива острой СН для галектина-3 равнялась 0,74 ($p < 0,0001$) в сравнении с 0,67 ($p < 0,009$) для Nt-proBNP. Основываясь на этих данных, исследователями был определен прогностический показатель 60-дневной смертности для галектина-3, равный 9,42 нг/мл (чувствительность – 75%, специфичность – 56%). Общая частота смерти и рецидивов острой СН была наиболее высокой у пациентов с комбинацией высоких уровней как галектина-3, так и Nt-proBNP.

В исследовании HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise training) [48] сравнивались 4 группы, определенные уровнем каждого маркера (галектина-3 и Nt-proBNP), выше или ниже медианы, и пациенты с повышенным уровнем обоих маркеров имели выше риск развития первичной конечной точки, по сравнению с теми, у которых уровни маркеров были ниже медианы. Эти выводы подтверждаются данными на пациентах как с острой, так и с хронической СН. Однако, когда галектин-3 и Nt-proBNP рассматривались как непрерывные переменные, включение Nt-proBNP в любую многофакторную модель обычно снижало прогностическую значимость галектина-3. Повышенная плазменная концентрация галектина-3 ассоциировалась с более высоким функциональным классом СН по NYHA, повышенным уровнем креатинина плазмы, низким максимальным уровнем потребления кислорода и более низким систолическим артериальным давлением (АД). Представляет интерес отсутствие значимой корреляции между уровнями Nt-proBNP и галектина-3 в плазме в данном исследовании [48].

Одно крупное исследование, объединяющее данные CORONA и COACH [54], демонстрирует в двух независимых когортах пациентов с СН, что пациенты с исходно

низким уровнем галектина-3, увеличивающемся в течение 3-6 месяцев, имеют исходы значительно хуже, чем те, у кого уровень маркера оставался низким. Аналогично пациенты с изначально высоким уровнем галектина-3, который и оставался высоким в течение периода наблюдения, имели хуже прогноз, чем те, у кого уровень этого маркера снижался. В общей сложности количественные изменения в уровне галектина-3 произошли приблизительно у 1/5 пациентов из всей когорты в течение времени наблюдения [54]. Настоящее исследование расширяет предыдущие выводы, демонстрируя, что повторное измерение уровня галектина-3 обеспечивает дополнительную прогностическую информацию при идентификации пациентов с СН, повышенным риском смертности и СН [54].

При изучении двух различных когорт пациентов с СН сходство в результатах было удивительным. Исходные уровни галектина-3 были почти идентичны в двух исследованиях: CORONA – 20,2 нг/мл и COACH – 20,4 нг/мл, хотя в исследовании COACH он немного снижался в течение периода наблюдения (до 18,2 нг/мл). Уровни Nt-proBNP исходно были в исследовании CORONA 1514 пг/мл, и 2163 пг/мл – в COACH. Эти уровни отражают тяжесть пациентов в исследовании COACH (пациенты с ОЧН) и CORONA (пациенты с ХСН II ФК и выше по NYHA). Это может объяснить большое количество пациентов категории «высокий-низкий» уровень галектина-3 в COACH, показывающее, что пациенты, поступавшие с исходно высоким уровнем галектина-3, в последующем имели снижение уровня этого показателя [54].

В работе E. Ho Jennifer et al. [37] на 3353 участниках Framingham Offspring Cohort изучалась роль галектина-3 в общей популяции. Концентрация галектина-3 была выше у женщин, по сравнению с мужчинами, с медианой у женщин 14,3 нг/мл vs 13,1 у мужчин. Пациенты с высоким уровнем галектина-3 были старше и имели высокую распространенность традиционных факторов риска, включая артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), предшествующий анамнез ИБС, высокий индекс массы тела (ИМТ) и сниженную скорость клубочковой фильтрации (СКФ). К тому же при мультифокальном атеросклерозе (МФА) галектин-3 положительно коррелировал с возрастом, АГ, ИМТ, предшествующим анамнезом ИБС и VNP, а также отрицательно – со СКФ. Высокий уровень галектина-3 коррелировал с высоким индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ($p=0,03$). Эта связь ослаблялась после поправки на клинические предикторы. Галектин-3 не коррелировал со сниженной ФВ, систолической дисфункцией левого желудочка или размером левого предсердия (ЛП). Повышение уровня галектина-3 ассоциировалось с увеличением общей смертности и риском развития СН в течение 10 лет наблюдения. Аналогичные результаты получены в крупном

исследовании PREVEND (Prevention of Renal and Vascular END stage), изучавшем корреляцию между уровнем галектина-3 и факторами риска ССЗ у 7968 субъектов из общей популяции в течение 10 лет наблюдения, смертности от всех причин, а также со смертностью от ССЗ [23].

Эти выводы демонстрируют, что высокие уровни галектина-3, маркера сердечного фиброза, ассоциируются с повышенным риском повторных эпизодов СН и смертности от всех причин [23,37].

В исследовании CARE-HF [42] оценивалось влияние галектина-3 на средний по сроку прогноз пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA с признаками систолической дисфункции левого желудочка и диссинхронией миокарда, определявшихся при ЭхоКГ. Уровень галектина-3 определялся в начале, через 3 и 18 месяцев наблюдения. Согласно результатам исследования начальный уровень галектина-3 находился в прямой корреляции с показателями смертности и госпитализации по причине ХСН. Уровень галектина-3 в плазме крови >30 нг/мл повышал риск развития конечных точек (смерти и госпитализации по причине СН) в 2,05 раза [42].

Исследование галектина-3 при хронической СН – DEAL-HF было проведено с участием 232 больных также со стабильной СН III-IV ФК по NYHA. Более высокие уровни галектина-3 были ассоциированы с увеличением возраста, ухудшением функции почек, снижением ИМТ и высоким уровнем Nt-proBNP, тогда как зависимость между ФВ ЛЖ, генезом СН и уровнем галектина-3 не была обнаружена. Высокое содержание галектина-3 осталось независимым предиктором смертности у больных с ХСН [41]. Эти данные полностью соответствуют результатам недавнего исследования G. Erkilet et al. [25], выполненном на 175 пациентах, находящихся на лечении аппаратами вспомогательного кровообращения, а также результатам исследования COACH, подтверждающих тот факт, что галектин-3 является не только кардиоспецифичным биомаркером. Исходя из того, что прогностическая мощьность этого биомаркера может быть обусловлена почечной дисфункцией, любые заключения, основывающиеся на плазменных уровнях галектина-3, должны всегда рассматриваться в контексте коморбидных состояний [41].

Галектин-3 был одобрен FDA в качестве прогностического маркера при ХСН в сочетании с клинической оценкой [28]. Роль данного биомаркера как предиктора неблагоприятных исходов у пациентов с ИМПСТ в настоящее время не ясна и представлена единичными публикациями.

В исследовании E. Grandin et al. [29] на 200 пациентах показали, что галектин-3 связан с риском развития СН после ОКС, это добавляет доказательства в пользу использования его в качестве биомаркера неблагоприятного

ремоделирования, способствующего СН. В работе по оценке галектина-3 у 196 пациентов с ИМ, подвергшихся первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [53], ROC-анализ показал, что уровень галектина-3 $\geq 7,67$ нг/мл был самым мощным предиктором развития неблагоприятных исходов с чувствительностью 74,5% и специфичностью 72,4%, положительная прогностическая ценность – 61,3%. При дальнейшем анализе в этом исследовании пациенты с высоким уровнем галектина-3 были включены в группу 1, а с низким – группу 2. Для того, чтобы определить, является ли уровень галектина-3 $\geq 7,67$ нг/мл также мощным предиктором тяжелой дисфункции левого желудочка (ФВ менее 40%), был выполнен ROC-анализ, который показал, что галектин-3 – мощный предиктор с чувствительностью 62,8% и специфичностью 81,7% соответственно. Пациенты в группе с высоким уровнем галектина-3 были старше, чаще это были мужчины, имели АГ, СД в анамнезе, острую дыхательную недостаточность (ОДН) с ИВЛ, нестабильную гемодинамику с применением внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), высокий класс ОСН по Killip при поступлении, у них чаще развивалась СН в течение госпитализации, был выше уровень лейкоцитов и креатинина в сыворотке крови, значительно ниже ФВ ЛЖ, чем у пациентов в группе 2. Однако, группы не различались по распространенности острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), постинфарктному кардиоклерозу (ПИКС), локализации подъема сегмента ST, уровню холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также максимальной концентрации КФК. Более того, уровень 30-дневной смертности был значительно выше в первой группе, чем во второй. К тому же группы не различались значимо в отношении частоты встречаемости инфарктсвязанной артерии, кровотока по TIMI до ЧКВ, протяженности поражения, степени стеноза симптомсвязанной артерии, минимальному и должному диаметру просвета сосуда до и после ЧКВ, остаточному стенозу после ЧКВ, имплантации стента и последующего кровотока по TIMI. Однако, у пациентов в первой группе чаще встречалось многососудистое поражение, чем у пациентов второй группы. Дополнительный анализ также подтвердил эти данные [53].

В работе В.И. Целуйко с соавт. уровень галектина-3 при ИМ коррелировал с маркерами некроза миокарда, острой почечной дисфункцией и соответствовал степени выраженности острой СН [15]. M.George et al. изучали роль галектина-3 у 160 пациентов с ОКС, из них 64 пациента с ОКС с подъемом сегмента ST, 38 без подъема сегмента ST и 58 пациентов со стабильной ИБС составили контрольную группу. В данной работе показано что концентрация галектина-3 была значимо выше у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, чем у пациентов с ОКС без подъема ST. Пациенты с высоким уровнем галектина-3

отличались сниженной ФВ ЛЖ, СКФ. Также в группе пациентов с повышенным уровнем галектина-3 чаще отмечалось развитие конечных точек, таких как смерть от любых причин, повторные госпитализации и проведение коронарного шунтирования, при оценке прогноза в течение 6 месяцев [28].

В настоящее время обсуждаются и подходы к терапевтическому влиянию на этот биомаркер [60]. Известно, что уровень галектина-3 можно модулировать с помощью цитрусового пектина, растворимого пищевого волокна, обнаруженного в цитрусовых. Этот пектин связывается с углеводраспознающим доменом галектина-3, изменяя его биологическую активность. Лечение с помощью цитрусового пектина уменьшает экспрессию галектина-3 и значительно ослабляет почечный фиброз и воспаление на животных моделях с острым повреждением почек, и поэтому будущие исследования, изучающие эффект ингибирования галектина-3 на развитие сердечно-сосудистых событий, будут очень важными [37, 45, 60].

Остается определить, является ли ингибирование галектина-3 столь же эффективным в других многофакторных моделях СН, например, постинфарктной СН, и является ли это единственным самостоятельным методом лечения или же дополнением к установленной терапии [60].

Активация минералокортикоидных рецепторов способствует развитию сердечного фиброза. Недавно опубликованные доклинические данные показали, что альдостерониндуцированный сосудистый фиброз зависит от галектина-3 [21]. Существуют работы [20, 38] в которых изучалось взаимоотношение между уровнями галектина-3 и использованием антагонистов минералокортикоидных рецепторов. В данных исследованиях говорилось о снижении уровня галектина-3 и нивелировании его отрицательных эффектов при раннем назначении и увеличении дозировки антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Однако в работе M.Fiuzat et al. [26] показано отсутствие взаимосвязи между уровнем галектина-3 и применением антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Эти исследования могут дать дополнительные сведения о важности этого фактора для патофизиологии СН.

В недавнем исследовании плазменные концентрации галектина-3 определялись у лиц с ХСН после проведенной терапии розувастатином в субпопуляции пациентов, принявших участие в исследовании CORONA [30]. Целью данного исследования являлась оценка эффективности применения розувастатина у пациентов с систолической СН ишемического генеза и низким уровнем галектина-3 в плазме крови. Плазменная концентрация галектина-3 была определена у 1492 пациентов, у 411 из которых в течение 33 месяцев наблюдения были зафиксированы случаи нефатального инсульта, ИМ или смерть

от сердечно-сосудистых причин. Хотя терапия розувастатином не снижала частоту первичных конечных точек у пациентов с уровнем галектина-3 в плазме крови ниже или равном среднему, отмечалось снижение частоты неблагоприятных событий на 30,4% в сравнении с пациентами той же группы, получавшими плацебо ($p=0,019$) [30]. Интересно отметить, что у пациентов с уровнем галектина-3 ниже или равным среднему и Nt-proBNP ниже 102,7 пмоль/л, принимавших розувастатин, наблюдалась значимо более низкая частота неблагоприятных событий (ОР 0,33, ДИ 0,16-0,67; $p=0,002$). И наоборот, у пациентов с плазменной концентрацией галектина-3 выше среднего уровня терапия розувастатином была неэффективной [30].

В субисследовании, включившем около 30% пациентов, принявших участие в крупном исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [17], эффективность терапии валсартаном оценивалась у пациентов как с низким, так и высокими уровнями галектина-3 в плазме крови. Подобно розувастатину, валсартан значительно снижал частоту госпитализаций по поводу СН у пациентов с низким исходным уровнем галектина-3, тогда как у пациентов с исходно высоким уровнем этого лектина терапия валсартаном была неэффективна.

Несмотря на то, что данные, полученные в результате исследований CORONA и Val-HeFT [17, 30], крайне важны для дальнейшего понимания роли галектина-3 в качестве биомаркера ССЗ, они до сих пор не нашли своего применения в клинической практике. В связи с этим представляется необходимым проведение дополнительных исследований, целью которых будет являться как оценка ценности этого протеина для стратификации риска и прогнозирования клинических исходов ССЗ, так и влияния фармакотерапии на уровень галектина-3.

Таким образом, несмотря на довольно большой ряд экспериментальных и клинических работ по изучению роли галектина-3, некоторые вопросы все же остаются без ответов, и на сегодняшний день можно утверждать, что галектин-3 – маркер, который требует дальнейшего подробного изучения.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Азизова А.Г. Галектин-3 – новый биохимический маркер сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 108-114.
2. Бобровская Е.Е., Бурова Н.Н., Кон В.Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т.15, № 5. – С. 539-542.
3. Богова О.Т., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 4. – С. 95-98.

4. Васильева О.А., Якушева В.Д., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Возможности использования галектина-3 в лабораторной диагностике // Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилуим». – 2011. – № 2. – С. 12-18.
5. Вашакидзе З.С., Целуйко В.И., Бреговдзе Т.Р. Галектин-3 – новый биомаркер сердечной недостаточности, воспаления и фиброза // Сердечная недостаточность Украина. – 2011. – № 3. – С. 73-76.
6. Волошин Н.А., Григорьева Е.А. Лектины животного и растительного происхождения, роль в процессах морфогенеза // Теоретична Медусуна «Журнал АМН Украины». – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 223-237.
7. Дуболазова Ю.В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 29 с.
8. Зыков М.В., Кашталап В.В., Зыкова Д.С., Каретникова В.Н., Тавлуева Е.В., Коломыцева И.С., Барбараш О.Л. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 4. – С. 41-46.
9. Митьковская Н.П., Нижникова О.Г., Статкевич Т.В., Патеюк И.В., Балыш Е.М., Пинчук А.Ф. Патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования // Медицинский журнал. – 2013. – № 1 (43). – С. 12-18.
10. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7-13.
11. Снеткова А.А., Тимофеева Н.Ю., Задионченко В.С. Диагностическая ценность галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11. – С. 139-143.
12. Сулимов В. А. Современные методы диагностики аритмий // Сердце. – 2002. – № 2. – С. 65-71.
13. Сумароков А. Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 6, № 14. – С. 896-905.
14. Усольцева Е.Н., Барбараш О.Л. Место мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения острого коронарного синдрома // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 4. – С. 74-78.
15. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Галектин-3 и состояние постинфарктного ремоделирования у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта задней стенки левого желудочка // Украинский кардиологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 37-43.
16. Шахнович Р.М. Маркеры воспаления, Nt-proBNP и инфекционный фактор у больных с острым коронарным синдромом и значение их определения для прогноза исходов заболевания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 44 с.

17. Anand I.S., Rector T.S. Kuskowski M., Adourian A., Muntendam P, Cohn J.N. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15, № 5. – P. 511-518.
18. Bax J. J., van der Wall, Harbinson M. Radionuclide techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation // *Heart.* – 2004. – Vol. 90. – P. 26-30.
19. Biasucci L.M., Liuzzo G., Grillo R.L., Caligiuri G., Rebuffi A.G., Buffon A., Summaria F., Ginnetti F., Fadda G., Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 855-860.
20. Calvier L., Martinez-Martinez E., Miana M., Cachofeiro V., Rousseau E., Sádaba J.R., Zannad F., Rossignol P., López-Andrés N. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries // *JACC Heart Fail.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P.59-67.
21. Calvier L., Miana M., Reboul P., Cachofeiro V., Martinez E., R. de Boer. Galectin-3 mediates aldosterone-Induced Vascular Fibrosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – № 33. – P. 67-75.
22. De Boer R.A., Yu L., van Veldhuisen D.J., Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 1-8.
23. De Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T., Muller Kobold A.C., van Gilst W.H., Hillege H.L., Bakker S.J., van der Harst P. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in general population // *J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 272. – P. 55-64.
24. De Lemos J. A., Peacock W. F., McCullough P. A. Natriuretic peptides in the prognosis and management of acute coronary syndromes // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 24-34.
25. Erkilet G., Ozpeker C., Bothing D., Kramer F., Rofe D., Bohms B., Morshuits M., Gummert J., Milting H. The biomarker plasma galectin-3 in advanced heart failure and survival with mechanical circulatory support devices // *J. Heart Lung Transplant.* – 2013. – Vol. 32, № 2. – P. 211-230.
26. Fiuzat M., Schulte P.J., Felker M., Ahmad T., Neely M., Adams K.F., Donahue M.P., Kraus W.E., Piña I.L., Whellan D.J., O'Connor C.M. Relationship between galectin-3 levels and mineralocorticoid receptor antagonist use in heart failure: analysis from HF-ACTION // *J. Card. Fail.* – 2014. – Vol. 20, №1. – P. 38-44.
27. Fukumori T., Takenaka Y., Yoshii T., Kim H.R., Hogan V., Inohara H., Kagawa S., Raz A. CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 8302-8311.
28. George M., Shanmugam E., Srivatsan V., Vasanth K., Ramraj B., Rajaram M., Jena A., Sridhar A., Chaudhury M. Value of pentraxin-3 and galectin-3 in acute coronary syndrome: a short-term prospective cohort study // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 9, № 5. – p. 275-284.
29. Grandin E. Wilson, Petr Jarolim, Sabina A. Murphy, Lea Ritterova, Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald and David A. Morrow. Galectin-3 and the development of HF after Acute Coronary Syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22 // *Clinical Chemistry.* – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 1-7.
30. Gullestad L., Ueland T., Kjekshus J., Nymo S. H., Hulthe J., Muntendam P., Adourian A., Bohm M., D.J. van Veldhuisen, Komajda M. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2290-2296.
31. Heeschen C., Hamm C. W., Mitrovic V., Lantelme N.H., White H.D. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 3206-3212.
32. Henderson N.C., Mackinnon A.C., Farnworth S.L., Kipari T., Haslett C., Iredale J.P., Liu F.T., Hughes J., Sethi T. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172, № 2. – P. 288-298.
33. Iwata M., Cowling R.T., Yeo S.J., Greenberg B. Targeting the Ace2–Ang-(1–7) pathway in cardiac fibroblasts to treat cardiac remodeling and heart failure // *Journal Of Molecular And Cellular Cardiology.* – 2011. – Vol. 51, Iss. 4. – P. 542-547.
34. James S.K., Armstrong P., Barnatan E., Callif R., Lindahl B., Siegbahn A., Simoons M.L., Topol E.J., Venge P., Wallentin L. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 916-924.
35. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A., Stridsberg M., Venge P., Armstrong P., Barrathan E.S., Callif R., Topol E.J., Simoons M.L., Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To open occluded arteries (GUSTO) – IV substudy // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 275-281.
36. Januzzi J.L., Camargo C.A., Anwaruddin S., Bagish A.L., Chen A.A., Krauser D.G., Tung R., Cameron R., Naqurney J.T., Chae C.U., Lloyd-Jones D.M., Brown D.F., Foran-Melanson S., Sluss P.M., Lee-Lewandrowski E., Lewandrowski K.B. The N-terminal proBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95, № 8. – P. 948-954.
37. Jennifer E. Ho, Chunyu Liu, AsyaLyass, Paul Courchesne, Michael J. Pencina, Ramachandran S. Vasan, Martin G. Larson, Daniel Levy. Galectin-3, a Marker of Cardiac

Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60, № 14. – P. 1249-1256.

38. Lax A., Sanchez-Mas J., Asensio-Lopez M. C., Fernandez-Del Palacio M. J., Caballero L., Garrido I. P., Pastor-Perez F. J., Januzzi J. L., Domingo A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists Modulate Galectin-3 and Interleukin-33/ST2 Signaling in Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction // *JACC Heart Fail.* – 2015. – № 3. – P. 50-58.

39. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A., Venge P., Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary disease. FRISC substudy group. Fragmin during Instability in Coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1139-1147.

40. Liu Y.H., D'Ambrosio M., Liao T.D., Peng H., Rhaleb N.E., Sharma U., Andreu S., Gabius H.J., Carretero O.A. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion growth-regulatory lectin // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. 404-412.

41. Lok D.J., Van Der Meer P., de la Porte P.W., Lipsic E., Van Wijngaarden J., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study // *Clin. Res. Cardiol.* – 2010. – Vol. 99, № 5. – P. 323-328.

42. Lopez-Andres N., Rossignol P., Iraqi W., Fay R., Nuee J., Chio S., Cleland J.G., Zannad F., Lacolley P. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF trial // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 74-81.

43. Mallick A., Januzzi J.L. Biomarkers in acute heart failure // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2015. – Vol. 68. – P. 514-525.

44. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V., Bueno H., Danchin N., Filippatos G., Gitt A., Hasdai D., Hasin Y., Marrugat J., Van de Werf F., Wallentin L., Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2285-2293.

45. Martinez E., Lopez-Andres N., Jurado-Lopez R., Rousseau E., Bartolome M.V., Fernandez-Celis A., Rossignol P., Islas F., Antequera A., Prieto S., Luaces M., Cachofeiro V. Galectin-3 participates in cardiovascular remodeling associated with obesity // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66. – P. 961-969.

46. Memon L., Spasojevic-Kalimanovska V., Bogavac-Stanojevic N., Kalimanovska-Ostic D., Jelic-Ivanovic Z., Spasic S., Topic A. Association of C-reactive protein with the Presence and Extent of Angiographically Verified Coronary Artery Disease // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 209. – P. 197-206.

47. Nishi Y., Sano H., Kawashima T., Okada T., Kuroda T., Kikkawa K., Kawashima S., Tanabe M., Goto T., Matsuzawa Y., Matsumura R., Tomioka H., Liu F.T., Shirai K. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis // *Allergol. Int.* – 2007. – Vol. 56. – P. 57-65.

48. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L., Keteyian S.J., et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial // *JAMA*. – 2009. – Vol. 8, № 301(14). – P. 1439-1450.

49. Ochieng J., Furtak V., Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3 // *Glycoconj J.* – 2004. – Vol. 19. – P. 527-535.

50. Omland T., Persson A., Ng L., O'Brien R., Karlsson T., Herlitz J., Hartford M., Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2913-2918.

51. Sharma U.C., Pokharel S., van Brakel T.J., van Berlo j.H., Cleutjens J.P., Shroen B., Andre S., Crijns H.J., Gabius H.J., Maessen J., Pinto Y.M. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 19. – P. 3121-3128.

52. Sharma U., Rhaleb N.E., Pokharel S., Harding P., Rasoul S., Peng H., Carretero O.A. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294, № 3. – P. 1226-1232.

53. Tsai T.H., Sung P.H., Chang L.T., Sun C.K., Yeh K.H., Chung S.Y., Chua S., Chen Y.L., Wu C.J., Chang H.W., Ko S.F., Yip H.K. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Journal of Atherosclerosis and thrombosis*. – 2012. – Vol. 19. – P. 1073-1082.

54. Van der Velde A. R., L.Gullestad, T. Ueland, P. Aukrust, Y. Guo, A. Adourian, P. Muntendam, D. J. van Veldhuisen and R. A. de Boer. Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients With Heart Failure: Data From CORONA and COACH // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6. – P. 219-226.

55. Van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Jr, Ellinor P.T., Sharma U.C., Bakker J.A., Low A.F., Martinez A., Crijns H.J., MacRae C.A., Menheere P.P., Pinto Y.M. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, № 6. – P. 1217-1224.

56. WHO. The top 10 causes of death. Fact sheet N 310, updated May 2014. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>

57. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J, de Belder M, Knot J. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries // *Eur. Heart. J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 943-957.

58. Willerson J.T., Ridker P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 110-112.

59. Yang R.Y., Rabinovich G.A., Li F.T. Galectins: structure, function and therapeutic potential // *Expert. Rev. Mol. Med.* – 2008. – Vol. 13. – P. 17-39.

60. Yu L., Ruifrok W.P., Meissner M., Bos E.M. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis // *Circ. Heart Failure*. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 107-117.

References

1. Ageev F.T., Azizova A.G. Galectin-3 – a new biochemical marker of heart failure // *Heart failure*. – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 108-114.

2. Bobrovskaya E.E., Burova N.N., Cohn V.E. Predictors of complicated course and poor prognosis in patients with myocardial infarction // *Arterial hypertension*. – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 539-542.

3. Bogova O.T., Chukaeva I.I. Myocardial infarction. Inflammation and prognosis // *Russian Journal of Cardiology*. – 2003. – № 4. – P. 95-98.

4. Vasilieva O.A., Yakusheva V.D., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V. Possibilities of use of galectin-3 in laboratory diagnostics // *Scientific and Practical Journal «Clinical and Laboratory Concilium»*. – 2011. – № 2. – P. 12-18.

5. Vashakidze Z.S., Tseluyko V.I., Bregvadze T.R. Galectin-3 - a new biomarker for heart failure, inflammation and fibrosis // *Heart failure*. – 2011. – № 3. – P. 73-76.

6. Voloshin N.A., Grigorieva E.A. Lectins of animal and vegetable origin, the role in the morphogenesis // *Teoretynca Medycyna «Journal of AMS of Ukraine»*. – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 223-237.

7. Dubolazova Yu.V. Evaluation of the clinical course of chronic heart failure with preserved ejection fraction: Abstract. Dis. ... Cand. Med. Sci. – M., 2012. – 29 p.

8. Zykov M.V., Kashtalov V.V., Zykova D.S., Karetnikova V.N., Tavlyeva E.V., Kolomytseva I.S., Barbarash O.L. Prediction of myocardial infarction complications within one year of observation // *Siberian Journal of Medicine*. – 2011 – Vol. 26, № 4. – P. 41-46.

9. Mit'kovskaya N.P., Nizhnikova O.G., Statkevich T.V., Pateyuk I.V., Balysh E.M., Pinchuk A.F. Pathogenetic aspects of post-infarction remodeling // *Medical Journal*. – 2013. – № 1 (43). – P. 12-18.

10. Nechesova T.A., Korobko I. Yu., Kuznetsova N.I. Left ventricular remodeling: pathogenesis and evaluation methods // *Medical News*. – 2008. – № 11. – P. 7-13.

11. Snetkova A.A., Timofeeva N.Yu., Zadionchenko V.S. Diagnostic value of galectin-3 in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus // *Rational pharmacotherapy in cardiology*. – 2015. – № 11. – P. 139-143.

12. Sulimov V.A. Contemporary methods of diagnosing the arrhythmias // *Heart*. – 2002. – № 2. – P. 65-71.

13. Sumarokov A.B. Risk-stratification of patients with coronary heart disease // *Russian Medical Journal*. – 1999. – Vol. 6, № 14. – P. 896-905.

14. Usol'tseva E.N., Barbarash O.L. Location of brain natriuretic peptide in predicting of the course of acute coronary syndrome // *Pathology of the circulatory and cardiac surgery*. – 2010. – № 4. – P. 74-78.

15. Tseluyko V.I., Lozovaya T.A. Galectin-3 and the state of post-infarction remodeling in patients with right ventricular myocardial infarction on the background of the left ventricular posterior wall infarction // *Ukrainian Journal of Cardiology*. – 2014. – № 5. – P. 37-43.

16. Shakhnovich R.M. Markers of inflammation, Nt-proBNP and infectious factor in patients with acute coronary syndrome and its significance for determining the disease outcome prognosis: Abstract. Dis. ... Dr. Med. Sci. – M., 2011. – 44 p.

17. Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M., Adourian A., Muntendam P., Cohn J.N. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15, № 5. – P. 511-518.

18. Bax J. J., van der Wall, Harbinson M. Radionuclide techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation // *Heart*. – 2004. – Vol. 90. – P. 26-30.

19. Biasucci L.M., Liuzzo G., Grillo R.L., Caligiuri G., Rebuzzi A.G., Buffon A., Summaria F., Ginnetti F., Fadda G., Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 855-860.

20. Calvier L., Martinez-Martinez E., Miana M., Cachofeiro V., Rousseau E., Sádaba J.R., Zannad F., Rossignol P., López-Andrés N. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries // *JACC Heart Fail.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 59-67.

21. Calvier L., Miana M., Reboul P., Cachofeiro V., Martinez E., R. de Boer et al. Galectin-3 mediates aldosterone-Induced Vascular Fibrosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – № 33. – P. 67-75.

22. De Boer R.A., Yu L., van Veldhuisen D.J., Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 1-8.

23. De Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T., Muller Kobold A.C., van Gilst W.H., Hillege H.L., Bakker S.J., van der Harst P. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in general population // *J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 272. – P. 55-64.

24. De Lemos J. A., Peacock W. F., McCullough P. A. Natriuretic peptides in the prognosis and management of acute coronary syndromes // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 24-34.

25. Erkilet G., Ozpeker C., Bothing D., Kramer F., Rofe D., Bohms B., Morshuits M., Gummert J., Milting H. The biomarker plasma galectin-3 in advanced heart failure and survival with mechanical circulatory support devices // *J. Heart Lung Transplant.* – 2013. – Vol. 32, № 2. – P. 211-230.
26. Fiuzat M., Schulte P.J., Felker M., Ahmad T., Neely M., Adams K.F., Donahue M.P., Kraus W.E., Piña I.L., Whellan D.J., O'Connor C.M. Relationship between galectin-3 levels and mineralocorticoid receptor antagonist use in heart failure: analysis from HF-ACTION // *J. Card. Fail.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 38-44.
27. Fukumori T., Takenaka Y., Yoshii T., Kim H.R., Hogan V., Inohara H., Kagawa S., Raz A. CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 8302-8311.
28. George M., Shanmugam E., Srivatsan V., Vasanth K., Ramraj B., Rajaram M., Jena A., Sridhar A., Chaudhury M. Value of pentraxin-3 and galectin-3 in acute coronary syndrome: a short-term prospective cohort study // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 9, № 5. – P. 275-284.
29. Grandin E., Wilson, Petr Jarolim, Sabina A. Murphy, Lea Ritterova, Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald and David A. Morrow. Galectin-3 and the development of HF after Acute Coronary Syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22 // *Clinical Chemistry.* – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 1-7.
30. Gullestad L., Ueland T., Kjekshus J., Nymo S. H., Hulthe J., Muntendam P., Adourian A., Bohm M., D.J. van Veldhuisen, Komajda M. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2290-2296.
31. Heesch C., Hamm C.W., Mitrovic V., Lantelme N.H., White H.D. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 3206-3212.
32. Henderson N.C., Mackinnon A.C., Farnworth S.L., Kipari T., Haslett C., Iredale J.P., Liu F.T., Hughes J., Sethi T. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172, № 2. – P. 288-298.
33. Iwata M., Cowling R.T., Yeo S.J., Greenberg B. Targeting the Ace2–Ang-(1–7) pathway in cardiac fibroblasts to treat cardiac remodeling and heart failure // *Journal Of Molecular And Cellular Cardiology.* – 2011. – Vol. 51, Iss. 4. – P. 542-547.
34. James S.K., Armstrong P., Barnatan E., Callif R., Lindahl B., Siegbahn A., Simoons M.L., Topol E.J., Venge P., Wallentin L. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 916-924.
35. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A., Stridsberg M., Venge P., Armstrong P., Barrathan E.S., Califf R., Topol E.J., Simoons M.L., Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To open occluded arteries (GUSTO) – IV substudy // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 275-281.
36. Januzzi J.L., Camargo C.A., Anwaruddin S., Bagish A.L., Chen A.A., Krauser D.G., Tung R., Cameron R., Naqurney J.T., Chae C.U., Lloyd-Jones D.M., Brown D.F., Foran-Melanson S., Sluss P.M., Lee-Lewandrowski E., Lewandrowski K.B. The N-terminal proBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95, № 8. – P. 948-954.
37. Jennifer E. Ho, Chunyu Liu, AsyaLyass, Paul Courchesne, Michael J. Pencina, Ramachandran S. Vasana, Martin G. Larson, Daniel Levy. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2012. – Vol. 60, № 14. – P. 1249-1256.
38. Lax A., Sanchez-Mas J., Asensio-Lopez M. C., Fernandez-Del Palacio M. J., Caballero L., Garrido I. P., Pastor-Perez F. J., Januzzi J. L., Domingo A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists Modulate Galectin-3 and Interleukin-33/ST2 Signaling in Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction // *JACC Heart Fail.* – 2015. – № 3. – P. 50-58.
39. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A., Venge P., Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary disease. FRISC substudy group. Fragmin during Instability in Coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1139-1147.
40. Liu Y.H., D'Ambrosio M., Liao T.D., Peng H., Rhaleb N.E., Sharma U., Andreu S., Gabius H.J., Carretero O.A. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion growth-regulatory lectin // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. 404-412.
41. Lok D.J., Van Der Meer P., de la Porte P.W., Lipsic E., Van Wijngaarden J., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study // *Clin. Res. Cardiol.* – 2010. – Vol. 99, №5. – P. 323-328.
42. Lopez-Andres N., Rossignol P., Iraqi W., Fay R., Nuee J., Chio S., Cleland J.G., Zannad F., Lacolley P. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF trial // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 74-81.
43. Mallick A., Januzzi J.L. Biomarkers in acute heart failure // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2015. – Vol. 68. – P. 514-525.

44. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V., Bueno H., Danchin N., Filippatos G., Gitt A., Hasdai D., Hasin Y., Marrugat J., Van de Werf F., Wallentin L., Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2285-2293.
45. Martinez E., Lopez-Andres N., Jurado-Lopez R., Rouseau E., Bartolome M.V., Fernandez-Celis A., Rossignol P., Islas F., Antequera A., Prieto S., Luaces M., Cachofeiro V. Galectin-3 participates in cardiovascular remodeling associated with obesity // *Hypertension.* — 2015. — Vol. 66. — P. 961-969.
46. Memon L., Spasojevic-Kalimanovska V., Bogavac-Stanojevic N., Kalimanovska-Ostic D., Jelic-Ivanovic Z., Spasic S., Topic A. Association of C-reactive protein with the Presence and Extent of Angiographically Verified Coronary Artery Disease // *J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 209. — P. 197-206.
47. Nishi Y., Sano H., Kawashima T., Okada T., Kuroda T., Kikkawa K., Kawashima S., Tanabe M., Goto T., Matsuzawa Y., Matsumura R., Tomioka H., Liu F.T., Shirai K. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis // *Allergol. Int.* — 2007. — Vol. 56. — P. 57-65.
48. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L., Keteyian S.J., et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial // *JAMA.* — 2009. — Vol. 8, № 301(14). — P. 1439-1450.
49. Ochieng J., Furtak V., Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3 // *Glycoconj J.* — 2004. — Vol. 19. — P. 527-535.
50. Omland T., Persson A., Nq L., O'Brien R., Karlsson T., Herlitz J., Hartford M., Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2913-2918.
51. Sharma U.C., Pokharel S., van Brakel T.J., van Berlo j.H., Cleutjens J.P., Shroen B., Andre S., Crijns H.J., Gadius H.J., Maessen J., Pinto Y.M. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110, № 19. — P. 3121-3128.
52. Sharma U., Rhaleb N.E., Pokharel S., Harding P., Rasoul S., Peng H., Carretero O.A. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2008. — Vol. 294, № 3. — P. 1226-1232.
53. Tsai T.H., Sung P.H., Chang L.T., Sun C.K., Yeh K.H., Chung S.Y., Chua S., Chen Y.L., Wu C.J., Chang H.W., Ko S.F., Yip H.K. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Journal of Atherosclerosis and thrombosis.* — 2012. — Vol. 19. — P. 1073-1082.
54. Van der Velde A.R., L.Gullestad, T. Ueland, P. Aukrust, Y. Guo, A. Adourian, P. Muntendam, D. J. van Veldhuisen and R. A. de Boer. Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients With Heart Failure: Data From CORONA and COACH // *Circ. Heart Fail.* — 2013. — Vol. 6. — P. 219-226.
55. Van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Jr, Ellinor P.T., Sharma U.C., Bakker J.A., Low A.F., Martinez A., Crijns H.J., MacRae C.A., Menheere P.P., Pinto Y.M. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, № 6. — P. 1217-1224.
56. WHO. The top 10 causes of death. Fact sheet N 310, updated May 2014. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
57. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J, de Belder M, Knot J. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 943-957.
58. Willerson J.T., Ridker P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 110-112.
59. Yang R.Y., Rabinovich G.A., Li F.T. Galectins: structure, function and therapeutic potential // *Expert. Rev. Mol. Med.* — 2008. — Vol. 13. — P. 17-39.
60. Yu L., Ruifrok W.P., Meissner M., Bos E.M. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis // *Circ. Heart Failure.* — 2013. — Vol. 6, № 1. — P. 107-117.

Сведения об авторах

Федорова Наталья Васильевна — аспирант, ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6; тел: 8(3842)644461; e-mail: BNatalia88@mail.ru.

Кашталп Василий Васильевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и ССХ, ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6; тел. 8(3842) 643153; e-mail: v_kash@mail.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии и ССХ, ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, директор, ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6; тел. 8 (3842) 643279; e-mail: olb61@mail.ru.

Authors

Fedorova Natalya Vasil'evna — Post-graduate student, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

Address: 6, Sosnovy blvd., Kemerovo, Russia, 650002; Phone: 8(3842) 644461; e-mail: BNatalia88@mail.ru.

Kashtalap Vasily Vasil'evich — Dr. Med. Sc., Associate Professor of the Cardiology Department the State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Kemerovo State Medical Academy" of Health Care Ministry of the Russian Federation; Head of Laboratory pathophysiology multifocal atherosclerosis Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

Address: 6, Sosnovy blvd., Kemerovo, Russia, 650002; 22a, Voroshilova Str., Kemerovo, Russia, 650029. Phone: 8(3842)643153; e-mail: v_kash@mail.ru.

Barbarash Olga Leonidovna — Dr. Med. Sc., Professor, Head of the Cardiology Department the State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Kemerovo State Medical Academy" of Health Care Ministry of the Russian Federation; Head of Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

Address: 6, Sosnovy blvd., Kemerovo, Russia, 650002; 22a, Voroshilova Str., Kemerovo, Russia, 650029. Phone: 8 (3842) 643279; e-mail: olb61@mail.ru.